

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Redemplo 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit met een enkelvoudige dosis bevat plozasiran natrium, overeenkomend met 25 mg plozasiran in 0,5 ml oplossing.

Elke ml oplossing bevat 50 mg plozasiran.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere, kleurloze tot gele oplossing met een pH van ongeveer 4,7-5,6 en een osmolaliteit van 320-380 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Redemplo is geïndiceerd als aanvulling op een dieet ter verlaging van de triglyceridenspiegels bij volwassen patiënten met het familiale-chylomicronemiesyndroom (FCS) (zie rubriek 4.2 voor criteria voor de selectie van patiënten).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en te worden uitgevoerd onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met FCS.

Selectie van patiënten

Wanneer het gebruik van Redemplo wordt overwogen, is het belangrijk dat de diagnose van FCS bij een patiënt is gesteld door ofwel genetisch onderzoek ofwel de aanwezigheid van de volgende klinische criteria: nuchtere triglyceriden (TG)-spiegels ≥ 10 mmol/l (≥ 880 mg/dl) die refractair zijn voor een standaard lipidenverlagende behandeling en ten minste een van het volgende: voorgeschiedenis van acute pancreatitis die niet werd veroorzaakt door alcohol of cholelithiase, voorgeschiedenis van herhaalde ziekenhuisopnames voor ernstige buikpijn zonder andere verklaarbare oorzaak, voorgeschiedenis van pancreatitis op kinderleeftijd, of een familiegeschiedenis van door hypertriglyceridemie veroorzaakte pancreatitis.

Dosering

De aanbevolen dosis plozasiran is 25 mg, toegediend als enkelvoudige subcutane injectie om de 3 maanden.

Gemiste dosis

Als een dosis is gemist, dient plozasiran alsnog zo snel mogelijk te worden toegediend. Daarna dient de toediening om de 3 maanden vanaf de meest recent toegediende dosis te worden hervat.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor oudere patiënten van ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met een licht (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 60 tot < 90 ml/min) of matig (eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min) verminderde nierfunctie. Plozasiran is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of terminale nierziekte (eGFR < 30 ml/min) en dient uitsluitend bij deze patiënten te worden gebruikt als het verwachte klinische voordeel groter is dan het mogelijke risico (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met een verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT) $>$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) en totaal bilirubine \leq ULN, of totaal bilirubine $> 1,0$ tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT-waarde. Plozasiran is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie en dient uitsluitend bij deze patiënten te worden gebruikt als het verwachte klinische voordeel groter is dan het mogelijke risico (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Het mag niet intramusculair of intraveneus worden toegediend.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De eerste injectie die wordt toegediend door de patiënt of verzorger dient te worden uitgevoerd onder begeleiding van een gekwalificeerde zorgverlener.

Plaatsen voor de injectie zijn de bovenarm (bij toediening door een verzorger), de dij en de buik (met uitzondering van een gebied van 5 cm rond de navel). Dit geneesmiddel mag niet worden geïnjecteerd op plaatsen waar de huid gevoelig, rood of hard is of blauwe plekken, snijwonden, littekens of striemen vertoont. Dit geneesmiddel mag niet worden geïnjecteerd in hetzelfde gebied als waar andere geneesmiddelen worden geïnjecteerd.

Voor instructies over de hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Gedetailleerde instructies voor gebruik worden gegeven aan het einde van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperglykemie

Gegevens wijzen erop dat plozasiran bij sommige patiënten de bloedglucosespiegels kan verhogen. In de placebogecontroleerde onderzoeken is hyperglykemie vaker opgetreden bij patiënten die plozasiran kregen dan bij patiënten die een placebo kregen (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten met diabetes of met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes, kunnen een mate van hyperglykemie

ontwikkelen die behandeling vereist zoals voorgeschreven voor diabetes. Deze patiënten dienen zowel klinisch als biochemisch te worden gemonitord, in overeenstemming met de nationale richtlijnen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van plozasiran bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van plozasiran te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of plozasiran/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er is geen informatie over de uitscheiding van plozasiran/metabolieten in melk bij dieren. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met plozasiran moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van dit geneesmiddel op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Plozasiran had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten. De collectieve gegevens van de apen en ratten duiden erop dat het onwaarschijnlijk is dat het lagere gewicht van de reproductieorganen dat werd waargenomen in een subgroep van de mannelijke apen klinisch relevant is en dat het risico op een effect op de mannelijke vruchtbaarheid en de ontwikkeling van de reproductieorganen bij de mens laag is (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Plozasiran heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn hyperglykemie (12,8%), hoofdpijn (6,8%), nausea (4,7%) en injectieplaatsreactie (4,7%).

Bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling waren hyperglykemie (0,7%) en urticaria (0,7%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met 25 mg plozasiran in drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken (twee fase 2-onderzoeken bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie en matige hypertriglyceridemie en één fase 3-onderzoek bij patiënten met FCS).

De bijwerkingen worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie categorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie ^a	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leveraandoening (ALAT verhoogd, ASAT verhoogd)	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie ^a	Vaak

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase.

^a Zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hyperglykemie

In de placebogecontroleerde onderzoeken trad hyperglykemie op bij 12,8% en 9,8% van respectievelijk de plozasiran- en placebopatiënten. Het percentage patiënten in elke groep dat stopte met de behandeling vanwege hyperglykemie bedroeg 1,4% en 0% bij respectievelijke de plozasiran- en placebopatiënten. Hyperglykemische voorvallen bij patiënten die werden behandeld met plozasiran waren bloed glucose verhoogd (1,4%), diabetes mellitus (1,4%), geglycosyleerde hemoglobine verhoogd (4,1%), hyperglykemie (1,4%) en type 2 diabetes mellitus (5,4%) (zie rubriek 4.4).

Injectieplaatsreactie

In de placebogecontroleerde onderzoeken traden injectieplaatsreacties op bij 4,7% en 1,2% van respectievelijk de plozasiran- en placebopatiënten. Al deze bijwerkingen waren mild van ernst. Geen enkele patiënt stopte met de behandeling of had veranderingen in of uitstel van de toediening nodig als gevolg van injectieplaatsreacties. Voorvallen van injectieplaatsreacties bij patiënten die werden behandeld met plozasiran waren injectieplaatserythem (0,7%), injectieplaatspijn (2,7%) en injectieplaatsreactie (1,4%). De incidentie van voorvallen van injectieplaatsreacties was het hoogst na de eerste dosis en nam bij de volgende doses af.

Laboratoriumwaarnemingen

Verhoogde levertransaminasen

In klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken waren er vaker verhogingen $> \text{ULN}$ van levertransaminasen in serum bij plozasiranpatiënten dan bij placebopatiënten. Asymptomatische voorbijgaande verhogingen van ALAT en ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ traden op bij respectievelijk 1,5% en 0,7% van de deelnemers die met plozasiran werden behandeld. Deze verhogingen bleven onder de drempel van $> 5 \times \text{ULN}$; de dosis hoefde niet te worden aangepast en de behandeling hoefde niet te worden stopgezet.

LDL-C-spiegels

Behandeling met plozasiran kan ertoe leiden dat de spiegels van 'low density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) toenemen. In klinische onderzoeken nam de mediane LDL-C toe van ongeveer 0,55 mmol/l bij baseline tot 1,0-1,1 mmol/l in maand 10, waarbij de spiegels daarna over het algemeen op een gelijk niveau bleven.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).*

4.9 Overdosering

In fase 1-onderzoeken werden doses van 100 mg plozasiran (4 keer de aanbevolen dosis) toegediend. Dit heeft niet tot problemen met de veiligheid geleid. Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met plozasiran. In het geval van een overdosis dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld en dienen er indien nodig ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, overige lipidenmodificerende middelen, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Plozasiran is een klein interfererend RNA-molecuul (siRNA, dubbelstrengs oligonucleotide) geconjugeerd met N-acetylgalactosamine om de afgifte aan en opname door hepatocyten te bevorderen. In hepatocyten breekt plozasiran selectief het mRNA voor apolipoproteïne C3 (APOC3) af via het mechanisme van RNA-interferentie, wat resulteert in lagere APOC3-proteïnespiegels in de lever en het serum. Hierdoor wordt de activiteit van lipoproteïnelypase en de opname van TG-rijke lipoproteïneresten door hepatocyten versterkt, wat leidt tot een verlaging van TG in serum.

Farmacodynamische effecten

In het PALISADE-onderzoek zorgde 25 mg plozasiran om de 3 maanden toegediend bij patiënten met FCS voor een verlaging van de spiegels van APOC3, TG, 'non-high density lipoprotein'-cholesterol (non-HDL-C) en 'very low density lipoprotein'-cholesterol (VLDL-C) (zie ook hieronder onder 'Klinische werkzaamheid') en voor een verhoging van de spiegels van HDL-C en LDL-C. De LDL-C-spiegels bleven bij de meeste patiënten binnen de normale waarden. De mediane verlaging van nuchtere APOC3-proteïne en TG in serum bedroeg na 1 maand respectievelijk 95% en 85%, wat erop wijst dat de farmacodynamische steady-state wordt bereikt na de eerste dosis.

Elektrofysiologie van het hart

Een dosis van 100 mg plozasiran (4 keer de aanbevolen dosis) resulteerde niet in een klinisch relevante verlenging van het QT-interval.

Klinische werkzaamheid

PALISADE-onderzoek bij patiënten met FCS

PALISADE is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij 75 volwassen patiënten met FCS op een vetarm dieet. Patiënten \geq 18 jaar kregen 4 enkelvoudige subcutane injecties met 25 mg plozasiran (N=23), 50 mg plozasiran (N=22) of placebo (N=19) om de

3 maanden toegediend. In het onderzoek werden patiënten met een diagnose van FCS en nuchtere TG's ≥ 10 mmol/l (≥ 880 mg/dl) die refractair waren voor een standaard lipidenverlagende behandeling geïnculdeerd.

De diagnose FCS werd vastgesteld bij patiënten met een voorgeschiedenis van nuchtere TG's $> 11,3$ mmol/l (> 1.000 mg/dl) en een van de volgende:

- Een ondersteunend genetisch onderzoek (N=41 [54,7%]) of bewijs voor een lage lipoproteïne lipase (LPL)-activiteit; of
- Klinisch gediagnosticeerde FCS (N=34 [45,3%]) met een voorgeschiedenis van acute pancreatitis die niet werd veroorzaakt door alcohol of cholelithiase, een voorgeschiedenis van herhaalde ziekenhuisopnames vanwege ernstige buikpijn zonder andere verklaarbare oorzaak, een voorgeschiedenis van pancreatitis op kinderleeftijd, of een familiegeschiedenis van door hypertriglyceridemie veroorzaakte pancreatitis.

De gemiddelde leeftijd was 46 jaar, waarbij in de groep met 50 mg plozasiran meer patiënten < 50 jaar (83,3%) waren dan in de groep met 25 mg plozasiran of de groep met placebo (respectievelijk 57,7% en 56,0%). Er waren 9 (12%) patiënten ≥ 65 jaar en 2 patiënten (3%) ≥ 75 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten in elke behandelingsgroep was man. De meeste patiënten waren wit (73,3%) of Aziatisch (21,3%). De gemiddelde body mass index (BMI) was $25,5$ kg/m²; 53,3% van de proefpersonen had overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m²). Het aantal patiënten met genetisch bevestigde FCS was 41, en het aantal patiënten zonder genetische bevestiging van FCS was 34. Bij de patiënten die plozasiran kregen, waren er vijf varianten vertegenwoordigd: APOA5 – 2,3%, APOC2 – 2,3%, GPIHBP1 – 9,1%, LMF1 – 6,8%, LPL – 81,8%. In totaal 89,3% van de patiënten had een eerdere episode van pancreatitis doorgemaakt. De percentages patiënten met een TG-verlagende behandeling bij baseline waren als volgt: 66,7% kreeg fibraten, 29,3% kreeg icosapent-ethyl, omega 3-vetzuren of visolie, en 45,3% kreeg statines.

De meeste patiënten kregen alle 4 geplande doses; 24 (92,3%) patiënten in de groep met 25 mg plozasiran, 22 (91,7%) patiënten in de groep met 50 mg plozasiran en 19 (76,0%) patiënten in de placebogroep.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de mediane procentuele verandering in nuchtere TG's vanaf baseline tot maand 10. Na maand 10 zorgde plozasiran in de aanbevolen dosis van 25 mg voor een statistisch significante verlaging van de mediane nuchtere TG-spiegels (zie Tabel 2). De TG-verlagende effecten van 50 mg plozasiran boden geen therapeutisch voordeel ten opzichte van de aanbevolen dosis van 25 mg.

In het PALISADE-onderzoek zorgde 25 mg plozasiran om de 3 maanden toegediend bij patiënten met FCS voor een significante verlaging van mediane nuchtere APOC3-proteïne in serum van 93% ($p < 0,0001$).

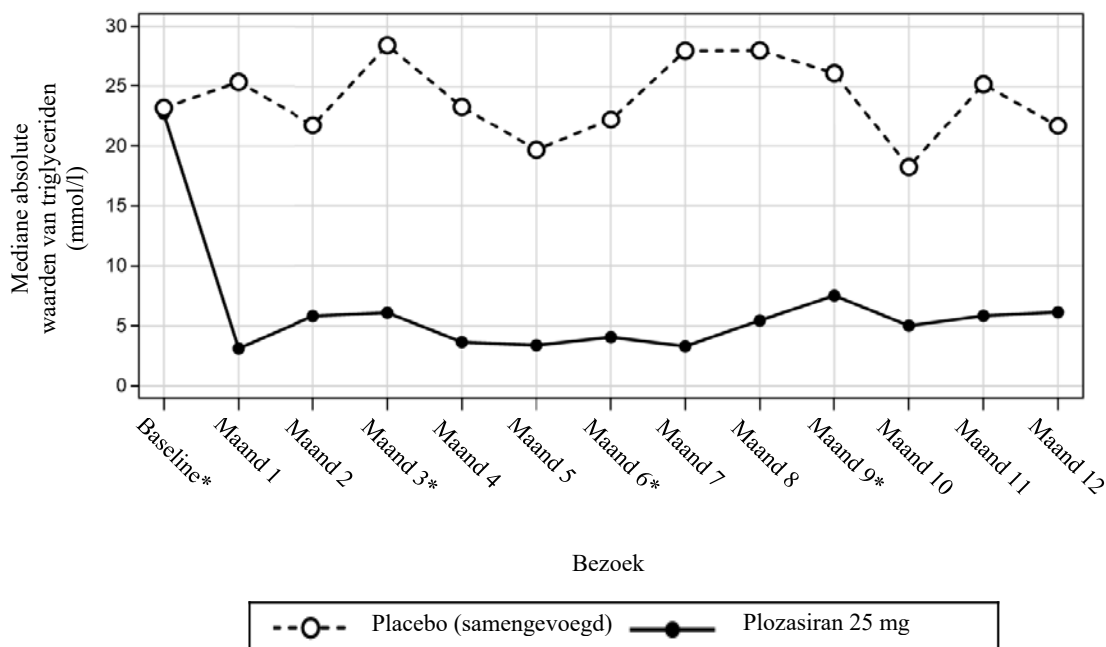
De verlaging van de TG-spiegels die werd waargenomen bij met plozasiran behandelde patiënten werd duidelijk na maand 1 (eerste meting na baseline) en bleef het hele 12 maanden durende PALISADE-onderzoek consistent met relatief kleine schommelingen tussen de piek- en dalwaarde (zie Figuur 1). De mediane TG-spiegels die op verschillende tijdstippen in de behandelingsperiode werden bereikt, lagen onder de erkende drempel van $5,7$ mmol/l (500 mg/dl) voor een verhoogd risico op acute pancreatitis (zie Figuur 1).

Tabel 2: Mediaan verschil in procentuele verandering ten opzichte van baseline in nuchtere TG en APOC3 bij patiënten met FCS na maand 10 in het PALISADE-onderzoek

Behandelingsgroep	Placebo	Plozasiran 25 mg
TG (mmol/l) bij baseline		
N	25	26
Mediaan	23,2	22,7
TG (mmol/l) in maand 10		
N	19	24
Mediaan	18,2	5,0
Mediane procentuele verandering in nuchtere TG in maand 10 ten opzichte van baseline		
Vershil t.o.v. placebo		-58,7
95%-BI		-89,6; -27,9
p-waarde		p < 0,0001
Mediane procentuele verandering in nuchtere APOC3 in maand 10 ten opzichte van baseline		
Vershil t.o.v. placebo	-1,3	-93,0
95%-BI		-108,3; -72,7
p-waarde		p < 0,0001

APOC3 = apolipoproteïne C3; BI = betrouwbaarheidsinterval;
FCS = familiale-chylomicronemiesyndroom; TG = triglyceride.

Figuur 1: Mediane absolute nuchtere triglyceridenspiegels bij patiënten met FCS tijdens het PALISADE-onderzoek



Aantal proefpersonen bij het bezoek

Placebo (samengevoegd)	25	24	23	23	23	23	22	23	22	19	19	18	19
Plozasiran 25 mg	26	25	25	25	24	24	24	24	25	25	24	22	24

* Geeft het toedieningsschema in het PALISADE-onderzoek weer.

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van genetische bevestigde versus klinisch gediagnosticeerde FCS-patiënten liet zien dat patiënten een vergelijkbare TG-respons op plozasiran hadden, onafhankelijk van hun bevestigde genetische kenmerken.

Van de patiënten met nuchtere TG-bepalingen in maand 10 was bij alle patiënten in de groep met 25 mg plozasiran sprake van een verlaging ten opzichte van baseline en was bij ongeveer 80% van de patiënten sprake van een verlaging van ten minste > 50% ten opzichte van baseline. Daarnaast zorgde de gecombineerde dosis van 25 mg en 50 mg plozasiran voor een significante verlaging van de incidentie van acute pancreatitis in vergelijking met placebo (odds ratio, 0,169; $p = 0,0292$). De kans op acute pancreatitis was in de samengevoegde plozasirangroepen 83% lager dan in de placebogroep, waarbij 7 voorvallen van pancreatitis optraden bij 5 (20%) patiënten in de placebogroep en 2 voorvallen van pancreatitis optraden bij 2 (4%) patiënten in de samengevoegde plozasirangroepen.

PALISADE open-label extensie (OLE)-onderzoek bij patiënten met FCS

Van de 64 patiënten die de 12 maanden gerandomiseerde onderzoeksbehandeling voltooiden, gingen er 62 (97%) door naar de OLE-periode. Van deze patiënten kregen er 18 (29%) placebo (groep met placebo/plozasiran) en kregen er 44 (71%) plozasiran (plozasiran/groep met plozasiran) tijdens de gerandomiseerde periode.

Zoals verwacht waren de mediane absolute waarden voor nuchtere TG's bij de baseline van het OLE-onderzoek (maand 12) hoger bij patiënten die placebo kregen in de gerandomiseerde periode (groep met placebo/plozasiran; 23,76 mmol/l [2.103 mg/dl]) dan in de groep met plozasiran/plozasiran (6,31 mmol/l [558 mg/dl]). Opvallend was dat voor degenen in de groep met placebo/plozasiran de mediane TG-waarden al waren gedaald naar een niveau dat vergelijkbaar was met de groep met plozasiran/plozasiran na de eerste maand behandeling met plozasiran (maand 13; 3,67 mmol/l [325 mg/dl; -87,96%] en 6,0 mmol/l [531 mg/dl; -75,23%] in respectievelijk de groep met placebo/plozasiran en de groep met plozasiran/plozasiran); met een toegestane verwachte variabiliteit in nuchtere TG's en bepalingen bij dalspiegels hielden deze dalingen aan tot en met maand 18 van de OLE-periode.

Immunogeniciteit

In het PALISADE-onderzoek ontwikkelde geen van de 50 FCS-patiënten die gedurende een periode van 12 maanden met plozasiran werden behandeld door de behandeling geïnduceerde of door de behandeling bevorderde antigeneesmiddel-antilichamen (ADA's). Er waren geen aanwijzingen dat de farmacodynamiek of werkzaamheid van plozasiran in de loop van de tijd veranderde na meerdere toedieningen van plozasiran. Bij de met plozasiran behandelde patiënten werden geen nadelige effecten met betrekking tot de systemische immuunreactie waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met plozasiran in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van familiale-chylomicronemiesyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane injectie met 25 mg plozasiran bedroeg de piekplasmaconcentratie (C_{max}) 68,5 ng/ml. De mediane tijd tot het bereiken van de C_{max} (T_{max}) was 6 uur.

Plozasiran is in geen enkel klinisch onderzoek intraveneus toegediend, daarom zijn er geen gegevens over de absolute biologische beschikbaarheid bij mensen beschikbaar. Na subcutane toediening bij cynomolgus-ape was de absolute biologische beschikbaarheid van plozasiran naar schatting 40%.

Distributie

Na herhaalde subcutane injecties met 25 mg plozasiran wordt het verdeeld over plasma en extracellulair lichaamsvocht met een schijnbaar distributievolume (V_z/F) van 146 l in de terminale fase van de eliminatie. Nadat plozasiran in de systemische circulatie is terechtgekomen, wordt het voornamelijk verdeeld naar de lever. In plasma heeft plozasiran een ongebonden fractie van 22%.

In-vitro-onderzoek wijst erop dat plozasiran geen substraat, remmer of inductor van transporteiwitten is. Daarom wordt niet verwacht dat plozasiran interacties gemedieerd door transporteiwitten veroorzaakt of erdoor wordt beïnvloed.

Biotransformatie

Plozasiran wordt voornamelijk gemetaboliseerd door nucleasen in de lever tot kortere oligonucleotiden van verschillende lengten. In-vitro-onderzoek wijst erop dat plozasiran geen substraat van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen is.

In-vitro-onderzoek wijst erop dat plozasiran geen substraat, remmer of inductor van CYP450-enzymen is. Daarom wordt niet verwacht dat plozasiran interacties gemedieerd door CYP450-enzymen veroorzaakt of erdoor wordt beïnvloed.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van plozasiran in plasma bedraagt ongeveer 3-4 uur. De gemiddelde schijnbare systemische klaring is 33,8 l/uur. Ongeveer 16-19% van de dosis plozasiran wordt in de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Plozasiran vertoonde na herhaalde subcutane injecties een tijdsinvariante farmacokinetiek. Na toediening van meerdere doses stegen de plasmaspiegels van plozasiran (C_{max} , AUC_{0-t} en AUC_{0-inf}) proportioneel met de dosis binnen het dosisbereik van 10-50 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Plozasiran is actief in hepatocyten met een langdurige farmacodynamische activiteit die losstaat van het farmacokinetisch profiel in het plasmacompartiment. De lange werkingsduur is langer dan de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 3-4 uur. De farmacodynamische respons is waarschijnlijk verzadigd bij de aanbevolen dosis van 25 mg plozasiran om de 3 maanden.

Immunogeniciteit

In het PALISADE-onderzoek ontwikkelde geen van de 50 FCS-patiënten die gedurende een periode van 12 maanden met plozasiran werden behandeld door de behandeling geïnduceerde of door de behandeling bevorderde antigeneesmiddel-antilichamen (ADA's). Er waren geen aanwijzingen dat de farmacokinetiek van plozasiran in de loop van de tijd veranderde na meerdere toedieningen van plozasiran.

Speciale populaties

Ouderen

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van plozasiran gevonden op basis van leeftijd in een farmacokinetische populatieanalyse die werd uitgevoerd met gegevens van volwassen gezonde proefpersonen en patiënten (N=146); leeftijd 65-74 jaar (N=16); leeftijd 75-85 jaar (N=4) (zie rubriek 4.2).

Verminderte nierfunctie

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van plozasiran gevonden op basis van een licht (eGFR \geq 60 tot < 90 ml/min) of matig (eGFR \geq 30 tot < 60 ml/min) verminderde nierfunctie in een farmacokinetische populatieanalyse met gebruik van gegevens van 23 en 4 patiënten met respectievelijk een licht en matig verminderde nierfunctie. Plozasiran is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of terminale nierziekte (eGFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Verminderte leverfunctie

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van plozasiran gevonden in een farmacokinetische populatieanalyse van 4 patiënten met een verhoging van ASAT > ULN en totaal bilirubine \leq ULN, of totaal bilirubine > 1,0 tot 1,5 x ULN en elke ASAT-waarde. Plozasiran is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht, BMI

De plasmablootstellingen van plozasiran (C_{\max} en AUC) zijn gewoonlijk lager bij patiënten met een hoger lichaamsgewicht of een hogere BMI zonder verminderde werkzaamheid van de behandeling; daarom wordt voor zwaardere patiënten geen dosisaanpassing aanbevolen.

Geslacht, ras, etniciteit

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van plozasiran gevonden op basis van geslacht en ras of etniciteit in een farmacokinetische populatieanalyse met gebruik van gegevens van 65 (44,5%) vrouwen en 81 (55,5%) mannen van verschillende rassen of etniciteiten (67,1% wit, 11,0% zwart, 9,6% Aziatisch, 2,1% oorspronkelijke bewoners van Hawaï of bewoners van de eilanden in de Stille Oceaan, en 10,3% multiraciaal of onbekend).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling werd bij de hoge dosis een toename gezien van het aantal doodgeboren jongen, gevolgd door een afname van het aantal levend geboren jongen. Op basis van het lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA) kwam dit overeen met een veiligheidsmarge van respectievelijk 3,1 keer (vóór het spenen) en 31 keer (voor de moeder en de periode na de geboorte) ten opzichte van het niveau waarbij geen nadelige effecten werden waargenomen (*no observed adverse effect level*, NOAEL).

Er is geen informatie over de uitscheiding van plozasiran of de metabolieten ervan in de melk bij dieren.

In een 2 jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten werden bij de hoge dosis benigne hepatocellulaire adenomen en een lage incidentie van carcinomen gezien. Bij het NOAEL zijn de veiligheidsmarges voor mannetjes en vrouwtjes respectievelijk 10- en 16-keer zo groot op basis van het lichaamsoppervlak (BSA), en 60- en 53-keer zo groot op basis van de AUC. Hoewel de relevantie voor mensen niet bekend is, is het risico waarschijnlijk laag vanwege de hoge veiligheidsmarges.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Het product voor één periode van maximaal 30 dagen worden bewaard op kamertemperatuur (15 °C – 25 °C).

De weggooidatum dient op de buitenverpakking te worden geschreven (d.w.z. maximaal 30 dagen vanaf de datum dat het product uit de koelkast wordt gehaald).

Het product moet worden weggegooid als het niet wordt gebruikt binnen de 30 dagen van bewaring op kamertemperatuur of de uiterste houdbaarheidsdatum die op de buitenverpakking staat gedrukt, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit van type I-glas met een broombutyl stop en naald met beschermer, voor een eenmalige dosis. Elke vorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootte van 1 vorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel dient voorafgaand aan de toediening visueel te worden geïnspecteerd. De oplossing dient helder en kleurloos tot geel te zijn. Indien de oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat, mag de inhoud niet worden geïnjecteerd en dient het geneesmiddel te worden teruggebracht naar de apotheek.

Men dient de vorgevulde spuit voorafgaand aan de injectie op kamertemperatuur te laten komen (15 °C - 25 °C). De vorgevulde spuit dient ten minste 30 minuten voorafgaand aan het gebruik uit de koelkast (2 °C - 8 °C) te worden gehaald. Er mogen geen andere opwarmmethoden (bijv. heet water of magnetron) worden gebruikt.

Elke vorgevulde spuit dient slechts één keer te worden gebruikt en daarna in een naaldencontainer voor verwijdering volgens de richtlijnen van de gemeente te worden geplaatst.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited
One Spencer Dock
North Wall Quay
Dublin 1
D01 X9R7
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2041/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Mias Pharma Limited
Suite 1 – First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13 WC83
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Redempro 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
plozasiran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke voorgevulde spuit met een enkelvoudige dosis bevat plozasiran natrium, overeenkomend met 25 mg plozasiran in 0,5 ml oplossing. Elke ml oplossing bevat 50 mg plozasiran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Datum voor verwijdering (voor bewaring bij 15 °C – 25 °C): ___ / ___ / ___

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited
One Spencer Dock
North Wall Quay
Dublin 1
D01 X9R7
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2041/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Redemplo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Redemplo 25 mg injectievloeistof
plozasiran
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Redemplo 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit plozasiran

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Redemplo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

1. Wat is Redemplo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Redemplo bevat de werkzame stof plozasiran. Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen om een aandoening te behandelen die familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) wordt genoemd. FCS veroorzaakt abnormaal grote hoeveelheden vetten met de naam triglyceriden in het bloed. Dit kan leiden tot een ontsteking van de alvleesklier, wat erge buikpijn veroorzaakt.

Redemplo wordt samen met een beperkt, zeer vetarm dieet gebruikt om de grote hoeveelheden triglyceriden in het bloed te verlagen.

Plozasiran stopt een eiwit met de naam apolipoproteïne C3 (APOC3), dat de afbraak vertraagt van vetten die in de lever worden gemaakt. Hierdoor kan het lichaam de hoeveelheid triglyceriden in het bloed verminderen.

Het is belangrijk dat u zich aan het zeer vetarme dieet blijft houden en dat u andere lipidenverlagende (vetverlagende) geneesmiddelen die uw arts heeft voorgeschreven tijdens de behandeling met Redemplo blijft gebruiken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor plozasiran (de werkzame stof) of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken als u suikerziekte (diabetes) of een risico op het ontstaan van suikerziekte heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bent u jonger dan 18 jaar? Gebruik Redemplo dan niet. Er is geen onderzoek naar dit geneesmiddel gedaan bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Redemplo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is geen informatie over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Gebruik Redemplo dus niet tijdens de zwangerschap, behalve als uw arts u dat adviseert.

Het is niet bekend of Redemplo in de moedermelk terechtkomt. Er wordt geadviseerd om het geven van borstvoeding met uw arts te bespreken om te zien wat het beste is voor u en uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Redemplo heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken.

Redemplo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U krijgt Redemplo alleen als uw arts heeft bevestigd dat u een diagnose van FCS heeft.

Redemplo is beschikbaar als een injectie die onder de huid (subcutaan) wordt gegeven. De injectie kan worden gegeven in de bovenarm (als de injectie door een verzorger wordt gegeven), de dij of de buik, maar vermijd het gebied binnen 5 cm rond de navel.

De aanbevolen dosering is één injectie van 25 mg eenmaal per 3 maanden.

U of uw verzorger krijgt uitleg over hoe Redemplo moet worden gebruikt, in overeenstemming met de instructies aan het einde van deze bijsluiter. Als u dit geneesmiddel voor de eerste keer gebruikt, wordt u heel goed begeleid en gecontroleerd door een daarvoor opgeleide zorgverlener.

Voordat u dit geneesmiddel gebruikt, is het ook belangrijk dat u de instructies voor gebruik aan het einde van deze bijsluiter leest, begrijpt en heel goed uitvoert.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is zeer onwaarschijnlijk dat u of iemand anders per ongeluk te veel geneesmiddel injecteert (overdosis). Is dat toch het geval? Vraag dan meteen om medische hulp.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u een dosis vergeten? Injecteer uw volgende dosis Redemplo dan alsnog zo snel mogelijk en begin weer met toedienen om de 3 maanden vanaf de datum van uw laatste injectie. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Redemplo, behalve als u dat met uw arts heeft overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogde bloedsuikerspiegels (hyperglykemie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- misselijk zijn
- pijn, jeuk, zwelling of rode kleur op de injectieplaats

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- meer leverenzymen in uw bloed (alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).^{*} Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de voorgevulde spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Redemplo mag voor maximaal 30 dagen nadat het uit de koelkast is gehaald, worden bewaard op kamertemperatuur (15 °C – 25 °C). Gooi Redemplo weg als het niet binnen die 30 dagen is gebruikt. De weggooidatum moet op de buitenverpakking worden geschreven in de daarvoor bestemde ruimte (d.w.z. maximaal 30 dagen vanaf de datum dat het uit de koelkast werd gehaald) en mag niet later zijn dan de uiterste gebruiksdatum die op de doos staat vermeld.

Redemplo moet een heldere, kleurloze tot gele oplossing zijn. Ziet u deeltjes in de oplossing of is de oplossing troebel? Gebruik deze dan niet en breng deze terug naar de apotheker.

Meng dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen.

Gebruik elke voorgevulde spuit slechts één keer en plaats deze daarna in een naaldencontainer. Neem contact op met uw apotheker over hoe u een naaldencontainer kunt krijgen en hoe u de container afvoert als deze vol is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is plozasiran. Elke voorgevulde spuit met een enkelvoudige dosis bevat plozasiran natrium, overeenkomend met 25 mg plozasiran in 0,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride en water voor injecties (zie rubriek 2 'Redemplo bevat natrium' voor meer informatie).

Hoe ziet Redemplo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Redemplo is een oplossing voor injectie in een glazen voorgevulde spuit met één dosis, met een naald, naaldbeschermer en zuigerstop. De oplossing is helder, kleurloos tot geel.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited
One Spencer Dock
North Wall Quay
Dublin 1
D01 X9R7
Ierland

Fabrikant

Mias Pharma Limited
Suite 1 – First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13 WC83
Ierland

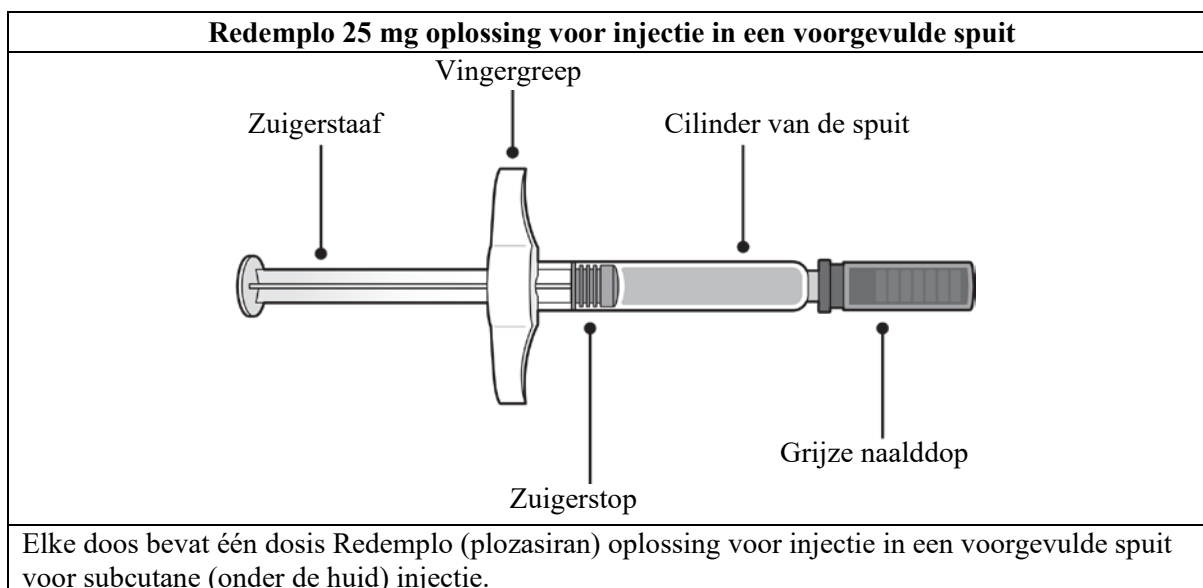
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor gebruik

Deze 'Instructies voor gebruik' bevatten informatie over hoe Redemplo moet worden geïnjecteerd.



Belangrijke informatie die u moet weten voordat Redemplo wordt geïnjecteerd

Redemplo is alleen voor subcutane injectie (injectie direct onder de huid).

Lees deze 'Instructies voor gebruik' telkens voordat u uw voorgevulde spuit met Redemplo gaat gebruiken. Er kan nieuwe informatie zijn. Deze informatie is geen vervanging voor een gesprek over uw medische aandoening of uw behandeling met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bewaren van Redemplo

- Bewaar de voorgevulde spuit met Redemplo in de koelkast tussen 2 °C – 8 °C. Niet in de vriezer bewaren.
- Redemplo mag voor maximaal 30 dagen nadat het uit de koelkast is gehaald, worden bewaard op kamertemperatuur (15 °C – 25 °C). Gooi Redemplo weg als het niet binnen die 30 dagen is gebruikt. De weggooidatum moet op de buitenverpakking worden geschreven in de daarvoor bestemde ruimte (d.w.z. maximaal 30 dagen vanaf de datum dat het uit de koelkast werd gehaald) en mag niet later zijn dan de uiterste gebruiksdatum die op de doos staat vermeld. Als het middel niet wordt bewaard in de bovengenoemde omstandigheden, gooi de voorgevulde spuit dan weg in een naaldencontainer en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.

Bewaar de voorgevulde spuit met Redemplo buiten het zicht en bereik van kinderen.

Voorbereiding om Redemplo te injecteren

Stap 1: Alle benodigheden voor de injectie verzamelen

Plaats op een schoon, goed verlicht, plat oppervlak:

- 1 Voorgevulde spuit met Redemplo in de doos
- Alcoholdoekjes (niet meegeleverd)
- Watje of gaasje (niet meegeleverd)
- Pleister (niet meegeleverd)
- Naaldencontainer (niet meegeleverd)

Stap 2: Voorbereiding om de voorgevulde spuit met Redemplo te gebruiken

Bij de cilinder
vastnemen om uit
de doos te halen



Afbeelding A



Afbeelding B

- Open het deksel van de doos, pak de spuit bij de cilinder vast, haal de spuit uit de doos en leg hem op een plat oppervlak (zie **Afbeelding A**).
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de veiligheidsverzegeling op de doos is verbroken.
 - Pak de voorgevulde spuit **niet** vast bij de zuigerstaaf of naalddop, en trek er niet aan.
- **Controleer de uiterste gebruiksdatum ('EXP')** op de voorgevulde spuit met Redemplo.
 - **Niet** gebruiken als de 'EXP'-datum of weggooidatum op de doos verstreken is.
- Wacht 30 minuten om de voorgevulde spuit op kamertemperatuur te laten komen (15 °C - 25 °C) vóór het injecteren (zie **Afbeelding B**).
 - Probeer de voorgevulde spuit **niet** op te warmen met behulp van een hittebron zoals heet water of een magnetron.
 - Verwijder de naalddop **niet** van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om te injecteren.

Stap 3: Het geneesmiddel en de spuit controleren



Afbeelding C

Controleer het geneesmiddel in de voorgevulde spuit (zie **Afbeelding C**).

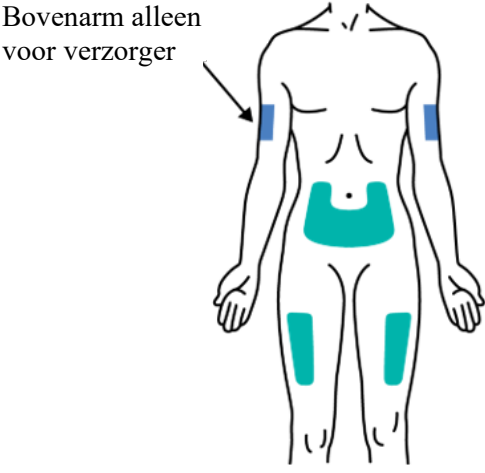
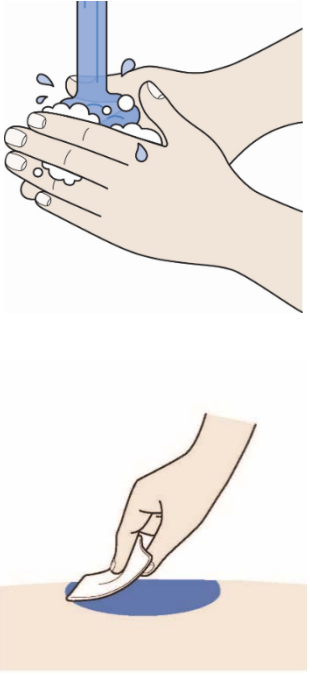
- Het geneesmiddel moet helder en kleurloos tot geel zijn.
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat.
- Het is normaal om luchtbelletjes in de oplossing te zien.

Controleer de voorgevulde spuit (zie **Afbeelding C**).

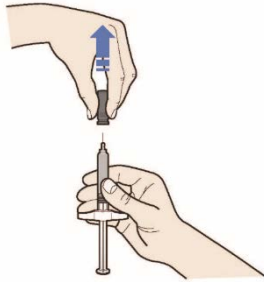
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als er een onderdeel gebarsten of kapot is.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de naalddop ontbreekt of niet stevig vastzit.

	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen, omdat de spuit beschadigd kan zijn. <p>Breng de voorgevulde spuit in bovengenoemde gevallen terug naar de apotheker.</p>
--	---

Redemplo injecteren

Stap 4: Uw injectieplaats kiezen	
<p>Bovenarm alleen voor verzorger</p>  <p>Afbeelding D</p>	<p>U kunt de volgende plaatsen gebruiken (zie Afbeelding D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dij • Buik, behalve het gebied van 5 cm rond de navel. <p>Verzorgers kunnen ook de buitenkant van de bovenarm gebruiken (zie Afbeelding D).</p> <p>Kies geen gebied waar de huid beschadigd is (gevoelig, blauwe plek, rood, hard of met een snijwond) of littekens of striemen heeft.</p> <p>Injecteer geen andere geneesmiddelen in hetzelfde gebied als waar u dit geneesmiddel injecteert.</p>
Stap 5: De injectieplaats reinigen	
 <p>Afbeelding E</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Was uw handen heel goed met water en zeep (zie Afbeelding E). • Maak uw injectieplaats schoon met een alcoholdoekje en laat uw huid drogen vóór het injecteren (zie Afbeelding E). - Raak deze plaats van de huid niet meer aan vóór het injecteren.

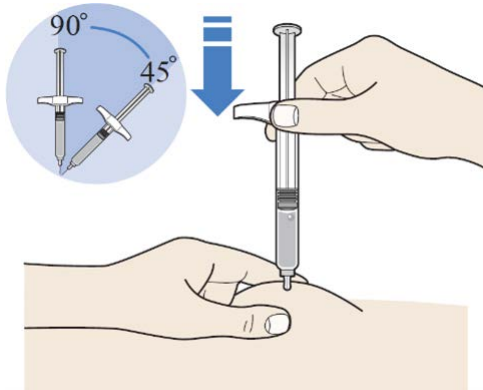
Stap 6: De naalddop verwijderen



Afbeelding F

- Houd de spuit vast bij de cilinder, met de naald van u af.
- Trek de naalddop recht van de spuit en van uw lichaam af (zie **Afbeelding F**).
 - Draai of buig de naalddop **niet**.
- Duw niet op de zuiger voordat u klaar bent om te injecteren.
 - Laat de naald **nergens** mee in contact komen.
 - Plaats de naalddop **niet** terug op de spuit.

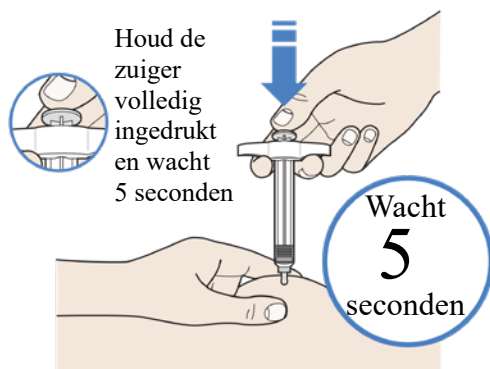
Stap 7: De huid samenknijpen en de naald inbrengen



Afbeelding G

- Houd de spuit in één hand.
- Knijp voorzichtig een huidplooi op de injectieplaats samen en houd deze vast.
- Breng de naald in onder een hoek van 45° tot 90° (zie **Afbeelding G**).
- **Houd de huid samengeknepen tijdens het inbrengen van de naald en het injecteren.**
 - Plaats uw vinger **niet** op de zuigerstaaf vóór het injecteren.

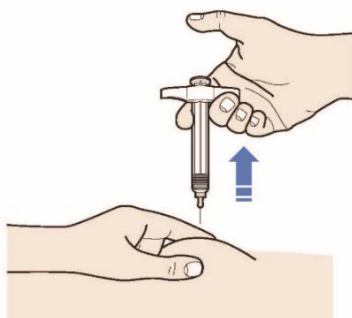
Stap 8: De huidplooi samengeknepen houden en de zuiger indrukken



Afbeelding H

- Terwijl u de huid samengeknepen houdt, drukt u de zuigerstaaf helemaal in met een langzame en constante druk (zie **Afbeelding H**).
- Nadat de zuiger helemaal is ingedrukt, **houdt u de zuiger ingedrukt en telt u tot 5 met de naald volledig ingebracht om ervoor te zorgen dat een volledige dosis wordt toegediend** (zie **Afbeelding H**).

Stap 9: De injectie voltooien



Afbeelding I

- Til de spuit voorzichtig van de huid (zie **Afbeelding I**).
 - Trek de zuiger **niet** met de hand omhoog. Til de hele spuit recht omhoog.
 - Wrijf **niet** over de injectieplaats.
- Gooi de gebruikte dop en spuit meteen weg in een naaldencontainer.
 - Plaats de naalddop **niet** terug op de spuit.

Redemplo weggooien



Afbeelding J

Gebruik geneesmiddel dat in de gebruikte spuit is achtergebleven niet.

- Gooi de gebruikte spuit en naalddop meteen na gebruik weg in een naaldencontainer.
 - **Plaats de naalddop niet terug op de spuit.**
- Gooi de spuit **niet** in de vuilnisbak (zie **Afbeelding J**). Als u geen naaldencontainer heeft, mag u een vuilnisbak gebruiken die:
 - gemaakt is van stevig plastic,
 - afgesloten kan worden met een goed sluitend, prikbestendig deksel, zonder dat er scherpe voorwerpen uit kunnen komen,
 - rechtop en stabiel staat tijdens gebruik,
 - lekbestendig is,
 - een duidelijk etiket heeft om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de bak.
- Is uw naaldencontainer bijna vol? Volg dan de lokale voorschriften om uw naaldencontainer op de juiste manier af te voeren. Er kunnen speciale lokale wetten zijn over hoe u gebruikte naalden en spuiten moet weggooien. Vraag uw apotheker om meer informatie over hoe u scherpe voorwerpen in uw woonplaats moet afvoeren.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer niet in uw vuilnisbak, behalve als dit volgens de lokale voorschriften is toegestaan. Recycle uw gebruikte naaldencontainer niet.